

JP10182583

Title:
NEW HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide the subject new compound having differentiating-inducing action of cancer cell and useful as a medicine for treatment, improvement, etc., of malignant tumor, autoimmune diseases and skin diseases. **SOLUTION:** This compound is represented by formula I [A is CH₂ CH₂, CH=CH or C≡C; B is a group, etc., of formula II to formula V (R₁ and R₂ are H, amino, nitro, hydroxyl, a halogen, a 1-4C alkyl, a 1-4C alkoxy, etc.) and B is bound to meta position or para position to the component A], e.g. 3-[4-(N,N-dimethyl)amino]benzoylcinnamohydroxamic acid. The compound of formula I is obtained by subjecting, e.g. a compound represented by formula VI to condensation reaction (conventional amide bond forming reaction in peptide, e.g. method of an active ester or mixed acid anhydride in an organic solvent, at -20 to 50 deg.C for 0.5-48hr) with a compound of the formula, H₂N-OH.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-182583

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	F I	
C 0 7 C 259/06		C 0 7 C 259/06	
A 6 1 K 31/165	ABA	A 6 1 K 31/165	ABA
	ADA		ADA
	ADS		ADS
	ADU		ADU
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 20 頁)			

(21) 出願番号 特願平8-345797

(22) 出願日 平成8年(1996)12月25日

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内

(72) 発明者 土屋 克敏

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内

(72) 発明者 齋藤 明子

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧化学株式会社内

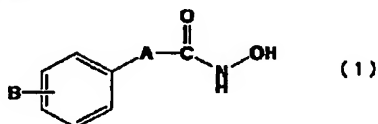
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ヒドロキサム酸誘導体

(57) 【要約】

【課題】 癌細胞分化誘導作用を有する新規ヒドロキサム酸誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式(1)で示される新規ヒドロキサム酸誘導体。

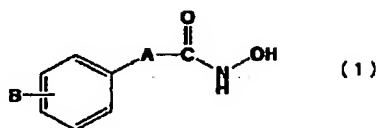


【効果】 一般式(1)で示される本発明の新規ヒドロキサム酸誘導体は強い分化誘導作用を有するため、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病の治療・改善剤として有用性が期待される。

【特許請求の範囲】

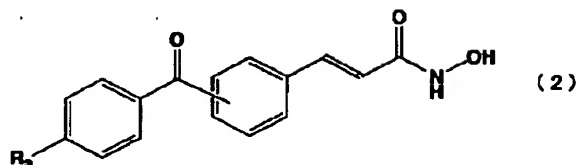
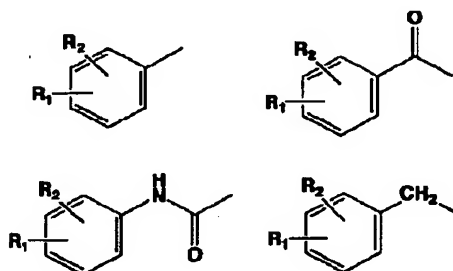
【請求項1】 一般式(1) [化1]

【化1】



〔式中、Aは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基を表す。Bは次記構造〔化2〕のいずれかを表す。

【化2】

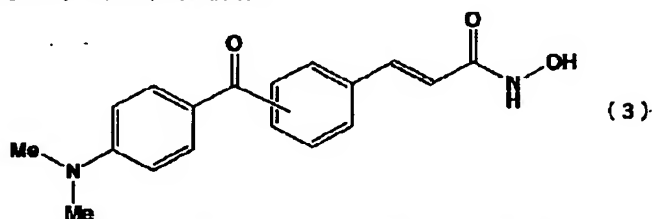


〔式中、 R_3 は水素原子またはジメチルアミノ基を表し、置換ベンゾイル基は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基に対してメタ位またはパラ位に結合する。〕で表される請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理的に許容され

る塩。

【請求項3】 式3 [化4]

【化4】



〔式中、置換ベンゾイル基は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基に対してメタ位またはパラ位に結合する。〕で表される請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理的に許容される塩。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬品。

【請求項5】 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する制癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なヒドロキサム酸誘導体に関する。さらに詳しくは新規ヒドロキサム酸誘

導体の分化誘導作用に基づく制癌剤および医薬品への利用に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 現在、癌による死亡は心疾患、脳血管疾患による死亡を抜いて死亡原因の中で第一位を占めるまでになっている。一方、癌の制圧のためにこれまでも外科的手術、放射線療法、温熱療法、化学療法など多岐にわたる治療法の研究が行われてきた。中でも化学療法は癌治療の大きな柱の一つであり、これまでも多くの薬剤が見いだされてきているが、残念ながら今日まで副作用も含め十分に満足のいく薬剤は見いだされておらず、新たな薬剤が待ち望まれているのが現状である。

【0003】これまでに見いだされてきた多くの制癌剤は、癌細胞そのものをターゲットとし、癌になった細胞全てを殺すことを目標に選ばれてきた。その機構としては、癌細胞中のDNAに直接作用し、殺細胞効果を発現させることで制癌効果を発揮するものであった。しかしながら、これらの制癌剤は癌細胞と正常細胞の選択性に乏しく、結果的に正常細胞において発現する副作用が治療上の限界になることが多かった。

【0004】一方、制癌剤の中でも分化誘導剤は、直接の殺細胞効果ではなく癌細胞のもつ性質（無限増殖能）を抑制して癌細胞に分化を促すことを目的としている。分化した細胞には様々なチェック機構が作用し細胞の自然死へと導かれるため、最終的には癌細胞の増殖抑制、そして癌の退縮まで起こり得る。分化誘導作用というメカニズムのため、癌の退縮という点では殺細胞効果を有する制癌剤ほどではないが、一方で正常細胞との選択性、低毒性などが期待できる。実際、分化誘導剤であるレチノイン酸が治療に用いられ急性前骨髄性白血病で高い効果を示すことはよく知られている[Huangら; Blood, 72, 567-572 (1988)、Castaingら; Blood, 76, 1704-1709 (1990)あるいはWarrellら; New Engl. J. Med., 324, 1385-1393 (1991)他]。

【0005】また、ビタミンD誘導体が分化誘導作用を示すことから制癌剤への応用も多く研究されている[Olssonら; Cancer Res., 43, 5862-5867 (1983)他]。これらの研究を受けて、分化誘導剤であるビタミンD誘導体(特開平6-179622号公報)、イソプレノ誘導体(特開平6-192073号公報)、トコフェロール(特開平6-256181号公報)、キノン誘導体(特開平6-305955号公報)、非環状ポリイソプレノイド(特開平6-316520号公報)、安息香酸誘導体(特開平7-206765号公報)、糖脂質(特開平7-258100号公報)等の制癌剤への応用が報告されている。しかしながら、これらの研究によっても癌治療上十分なレベルに達した薬剤はなく、各種の癌に対し有効で安全性の高い薬剤が強く望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、癌

細胞の分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病の治療・改善薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

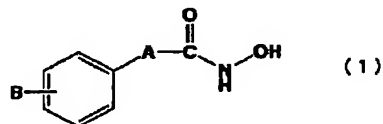
【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、新規ヒドロキサム酸誘導体が分化誘導作用を有することを見だし、本発明を完成させた。すなわち本発明は、

【0008】[1] 一般式(1) [化5]

【0009】

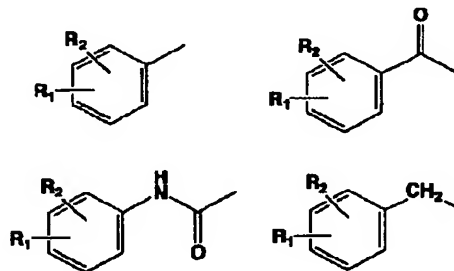
【化5】



[式中、Aは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基のいずれかを表す。Bは次記構造[化6]のいずれかを表す。

【0010】

【化6】

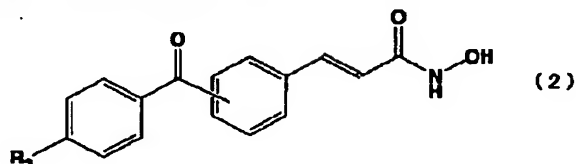


(式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して水素原子、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のジアルキルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基を表す。)ただし、BはAに対してメタ位もしくはパラ位に結合する。]で表されるヒドロキサム酸誘導体およびその薬理的に許容される塩であり、また、

【0011】[2] 式2 [化7]

【0012】

【化7】

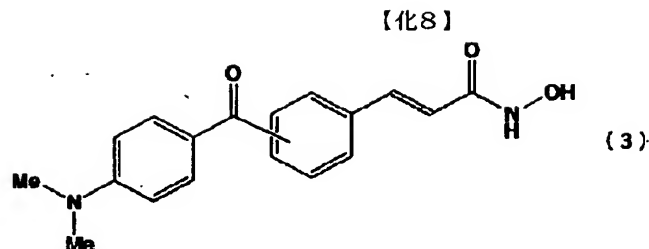


[式中、 R_3 は水素原子、あるいはジメチルアミノ基を表し、置換ベンゾイル基は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基に対してメタ位またはパラ位に結合する。]で表される[1]記載

のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理的に許容される塩であり、また、

【0013】[3] 式3 [化8]

【0014】



〔式中、置換ベンゾイル基は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基に対してメタ位またはパラ位に結合する。〕で表される〔1〕記載のヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩であり、また、

【0015】〔4〕〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬品であり、また、

【0016】〔5〕〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する制癌剤である。

【0017】

〔発明の実施の形態〕以下、本発明を詳細に説明する。

【0018】本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、ジアルキル置換の場合は炭素数2～8を意味する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0019】炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などを挙げることができる。

【0020】炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、アリルオキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えば*N*-メチルアミノ基、*N*-エチルアミノ基、*N*-*iso*-プロピルアミノ基、*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-*n*-ブチルアミノ基などを挙げることができる。

【0021】炭素数1～4のジアルキルアミノ基とは、アルキル基が同一の場合も、異なる場合も含まれ、例えば*N,N*-ジメチルアミノ基、*N,N*-ジエチルアミノ

基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基などを挙げることができる炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基などを挙げることができる。

【0022】薬学的に許容される化合物の塩とは、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ベンジルアミンなどの有機塩基、アンモニアなどの無機塩基との塩を挙げることができる。

【0023】式(1)の化合物がアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基など塩基性を有する場合は、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの無機酸の他、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩も化合物の塩として挙げることができる。医薬品とは、制癌剤または自己免疫疾患、皮膚病などの治療・改善薬を挙げることができる。

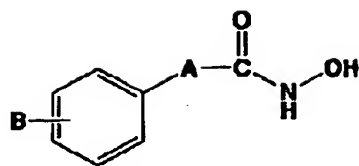
【0024】有効成分として含有するとは、製剤中に一般式(1)で表される化合物を一つまたは複数含有することである。

【0025】一般式(1)の化合物が不斉炭素をもつ場合、これらはそのラセミ体、それぞれの光学活性体全てを含む。

【0026】以下、本発明の一般式(1)で表される代表化合物を表-1〔表1-表9〕に具体的に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0027】

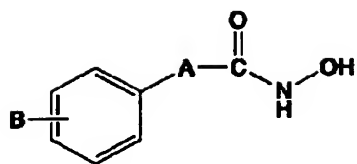
【表1】表-1



化合物番号	B	Bの置換位置	A
1		m	
2		m	
3		m	
4		m	
5		m	
6		m	
7		m	
8		p	
9		p	
10		p	

【0028】

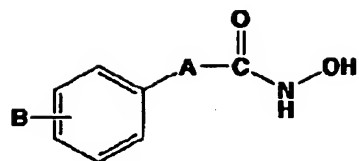
【表2】表-1 続きの1



化合物番号	B	Bの置換位置	A
11		m	
12		m	
13		m	
14		m	
15		m	
16		m	
17		m	
18		p	
19		p	
20		p	

【0029】

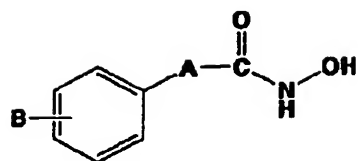
【表3】表-1 続きの2



化合物番号	B	Bの置換位置	A
21		m	
22		m	
23		m	
24		m	
25		m	
26		m	
27		m	
28		p	
29		p	
30		p	

【0030】

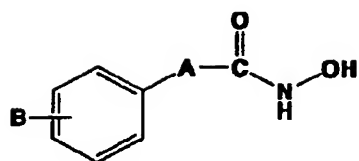
【表4】表-1 続きの3



化合物番号	B	Bの置換位置	A
31		m	
32		m	
33		m	
34		m	
35		m	
36		m	
37		m	
38		p	
39		p	
40		p	

【0031】

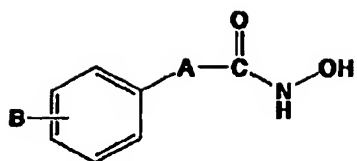
【表5】表-1 続きの4



化合物番号	B	Bの置換位置	A
41		m	-CH ₂ CH ₂ -
42		m	-CH ₂ CH ₂ -
43		m	-CH ₂ CH ₂ -
44		m	-CH ₂ CH ₂ -
45		m	-CH ₂ CH ₂ -
46		m	-CH ₂ CH ₂ -
47		m	-CH ₂ CH ₂ -
48		p	-CH ₂ CH ₂ -
49		p	-CH ₂ CH ₂ -
50		p	-CH ₂ CH ₂ -

【0032】

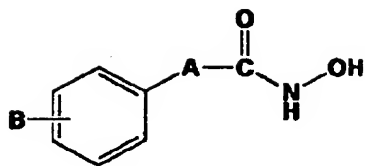
【表6】表-1 続きの5



化合物番号	B	Bの置換位置	A
51		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
52		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
53		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
54		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
55		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
56		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
57		m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
58		p	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
59		p	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
60		p	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

【0033】

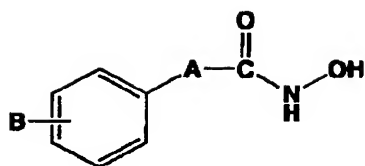
【表7】表-1 続きの6



化合物番号	B	Bの置換位置	A
61		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
62		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
63		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
64		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
65		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
66		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
67		m	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
68		p	$-\text{C}\equiv\text{C}-$
69		p	
70		m	

【0034】

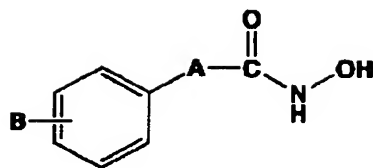
【表8】表-1続きの7



化合物番号	B	Bの置換位置	A
71		m	
72		m	
73		m	
74		m	
75		m	
76		p	
77		p	
78		p	
79		p	
80		p	

【0035】

【表9】表-1 続きの8

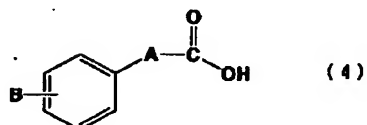


化合物番号	B	Bの置換位置	A
81		m	
82		m	
83		m	
84		m	
85		m	
86		m	

Bの置換位置でmはメタ位を、pはパラ位を表わす

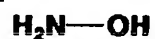
本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 一般式(4) [化9]
【0036】
【化9】



か、

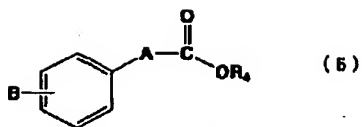
【0037】
【化10】



(5)

(b) 一般式(6) [化11]
【0038】
【化11】

[式中、A、Bは上記と同義。]で表される化合物と式(5) [化10]で表される化合物を縮合反応に付す



〔式中、A、Bは上記と同義。R₄はメチル基、エチル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、ベンジル基などを表す。〕で表される化合物に対して、式(5)で表される化合物を置換反応に付すことにより得られる。一般式(4)および一般式(6)に示される化合物は市販されているか、既知の化合物であり容易に合成されるか、または後記実施例記載の方法によって得ることができる。

【0039】(a)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば一般式(4)で表される化合物と、2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールまたは4-ニトロフェノールなどのフェノール類またはN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、式(5)で表される化合物と反応させることにより得られる。

【0040】また、一般式(4)で表される化合物を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、式(5)で表される化合物と縮合させることによって行うことができる。

【0041】また、一般式(4)で表される化合物と、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホンクロライド、無水トリフルオロ酢酸などと反応させることによって混合酸無水物を得た後、式(5)で表される化合物と縮合することによっても得られる。

【0042】さらにまた当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、シアノリン酸ジエチルなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0043】反応は、通常-20～+50℃で0.5～48時間反応させる。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテルなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドや、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジン、4-(N、N-ジメチル)アミノピリジンなどを加えることにより、反応速度を増大することもできる。

【0044】(b)の置換反応は、一般式(6)で表される化合物に式(5)で表される化合物を反応させることにより行うことができる。反応は通常-20℃～溶媒の還流温度の範囲で、0.5～100時間反応させる。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタンやクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドや、メタノール、エタノール、*iso*-プロパノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。

【0045】この反応は塩基の存在により反応が加速される。用いる塩基としては式(5)で示される化合物の過剰量、トリエチルアミンやピリジンなどの有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどの無機塩基が挙げられる。

【0046】一般式(1)で表される化合物は、薬理的に許容される塩基と容易に塩を形成しうる。その塩基としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アンモニウムなどの無機塩基や、メチルアミン、エチルアミン、ベンジルアミンなどの有機塩基を挙げることができる。これらの塩もまた分子体の一般式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。一般式(1)で表される化合物は、反応混合物から通常の方法、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

【0047】本発明の新規ヒドロキサム酸誘導体は細胞の分化誘導作用を有しており、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病などの治療・改善剤として有用である。ここで悪性腫瘍としては急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍や大腸癌、直腸癌、結腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、脾癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられ、自己免疫疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病などが挙げられ、皮膚病としては乾せん、アクネ、湿疹、アトピー性皮膚炎などが挙げられる。なお本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0048】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なも

のとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤および注射剤（液剤、懸濁剤等）が挙げられる。

【0049】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルメロース液、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、カルメロースカルシウム、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0050】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の各種添加物を使用し、常法により製剤化することができる。

【0051】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0052】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0053】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖

あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0054】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0055】本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1〜70重量%、好ましくは約5〜50重量%である。

【0056】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0057】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が一日当たり体重1kg当たり、約0.0001〜100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001〜1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。本発明の一般式(1)で表される化合物またはその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0058】

【実施例】以下に本発明を実施例および薬理試験例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、表題の括弧内の番号は詳細な説明に例示した化合物の番号である。

【0059】実施例1 3-[4-(N,N-ジメチル)アミノ]ベンゾイルシナモヒドロキサム酸(表-1:化合物番号5)の合成

(1-1) 3-ブロモベンズアルデヒド35.3g(190mmol)のトルエン(200ml)溶液にエチレングリコール13.6g(219mmol)およびビリジニウム p-トルエンスルホネート2.5g(10mmol)を加え、ディーンスタークを用いて生成する水分を除きながら5時間加熱還流した。放冷後、析出した固体分を濾取し溶媒を留去して得た残渣を減圧下蒸留することにより、2-(3-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン35.02g(収率80.1%)を無色油状液体として得た。

bp. 107-109°C/ 2mmHg

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.00-4.16(4H, m), 5.79(1H, s), 7.25(1H, dd, J=8.8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, s).

【0060】(1-2) 4-(N, N-ジメチル)アミノ安息香酸16.5g(100mmol)のトルエン(300ml)懸濁液にチオニルクロライド17.85g(150mmol)を室温で滴下した後、80℃で2時間加熱撹拌した。溶媒および過剰のチオニルクロライドを留去した後、トルエン(300ml)-THF(100ml)に懸濁し、酸クロライド懸濁液を調製した。この懸濁液を窒素気流下-70~-78℃に冷却した。一方、マグネシウム2.94g(121mmol)のTHF(100ml)懸濁液に加温しながら工程(1-1)で得た化合物24.2g(110mmol)のTHF(40ml)溶液を滴下し、暗茶色のグリニャール試薬を調製した。酸クロライドの懸濁液に窒素気流下、先に調製したグリニャール試薬を-70~-78℃を保ちながら滴下した。

【0061】滴下後、-70~-78℃で2時間、さらに氷冷下で1時間撹拌した。この黄橙色の溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え1時間撹拌した。さらに5%硫酸水溶液を加えpH1程度にした後、1時間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールで洗浄して未反応の原料を除いた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=10:1)で精製して3-[4-(N, N-ジメチル)アミノ]ベンゾイルベンズアルデヒド13.5g(収率53%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.10(6H, s), 6.70(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(1H, dd, H=7.3, 8.1Hz), 7.78(2H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, d, J=8.1Hz), 8.06(1H, d, J=7.3Hz), 8.20(1H, s), 10.08(1H, s).

【0062】(1-3) 工程(1-2)で得た化合物12.81g(50.2mmol)のトルエン(300ml)懸濁液に窒素気流下エトキシカルボニルメチル(トリフェニル)ホスフィンイリド22.74g(65.3mmol)を加え、窒素気流下90~100℃で9時間加熱撹拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、エチル 3-[4-(N, N-ジメチル)アミノ]ベンゾイルシンナメート13.38g(収率82.4%)を黄色ワックス状固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34(3H, t, J=7.3Hz), 3.10(6H, s), 4.27(2H, q, J=7.3Hz), 6.48(1H, d, J=16.1Hz), 6.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, m), 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.82(2H, d, J=8.8Hz), 7.83(1H, d, J=15.4Hz).

【0063】(1-4) 工程(1-3)で得られた化合物0.33g(1.02mmol)のメタノール(1

0ml)溶液に0.5N水酸化リチウム水溶液2.7ml(1.35mmol)を室温に加え、40℃で10時間加温しながら撹拌した。放冷後、1N塩酸水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去することにより、3-[4-(N, N-ジメチル)アミノ]ベンゾイル桂皮酸0.18g(収率59.9%)を黄色固体として得た。mp. 153-160℃

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.05(6H, s), 6.59(1H, d, J=16.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.70(6H, m), 7.86(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.1Hz), 12.46(1H, br. s).

【0064】(1-5) 工程(1-4)で得た化合物125mg(0.425mmol)のTHF(2ml)溶液にトリエチルアミン0.07ml(0.5mmol)を加え、さらに氷冷下クロロ炭酸イソブチル0.07ml(0.54mmol)をゆっくり加え氷冷下撹拌した。2時間撹拌後、得られた懸濁液にトリエチルアミン0.2ml(1.43mmol)を加え、さらに塩酸ヒドロキシルアミン0.10g(1.44mmol)を加え、氷冷下2.5時間撹拌した。飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、さらに乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=8:1)で精製して3-[4-(N, N-ジメチル)アミノ]ベンゾイルシンナモヒドロキサム酸19mg(収率14%)を茶褐色固体として得た。mp. 174-177℃(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.05(6H, s), 6.53(1H, d, J=16.1Hz), 6.78(2H, d, J=8.8Hz), 7.5-7.9(7H, m), 9.09(1H, s), 10.76(1H, s).

【0065】実施例2 3-ベンゾイルシンナモヒドロキサム酸(表1：化合物1)の合成

(2-1) マグネシウム0.59g(24.2mmol)のTHF(5ml)懸濁液に、工程(1-1)で得た化合物5.04g(22mmol)のTHF(5ml)溶液を徐々に滴下しグリニャール試薬を調製した。ベンゾイルクロライド2.81g(20mmol)のTHF(20ml)溶液を窒素気流下-70~-78℃に冷却し、-70~-78℃を保ちながら先に調製したグリニャール試薬を30分かけて滴下した。そのまま1時間撹拌した後、氷冷下2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応停止後、5%硫酸水溶液を加えpH1程度にした後、室温で一晩放置した。酢酸エチルで抽出した後、全有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=8:1)で精製し、3-ベンゾイルベンズアルデヒド1.70g(収率40.4%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.45-7.55(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 7.82(2H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 8.08-8.14(2H,

m), 8.29(1H, d, J=1.5Hz), 10.10(1H, s).

【0066】(2-2) 工程(2-1)で得た化合物 1.55g (7.3mmol) のトルエン(37ml) 溶液に、エトキシカルボニルメチル(トリフェニル)ホスフィンイリド 3.35g (9.58mmol) を加え 100℃で4時間加熱撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、エチル 3-ベンゾイルシンナメート 2.05g (収率99%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34(3H, t, J=7.3Hz), 4.27(2H, q, J=7.3Hz), 6.48(1H, d, J=15.1Hz), 7.4-8.0(10H, m).

【0067】(2-3) 工程(2-2)で得た化合物 1.75g (6.24mmol) のメタノール(25ml) 溶液に、水酸化リチウム・1水和物 0.39g (9.36mmol) の水(20ml) 溶液を加え 40℃で3時間撹拌した。10%塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をエチルエーテルで洗浄することにより、3-ベンゾイル桂皮酸 1.03g (収率65.4%) を白色固体として得た。

mp. 157-159℃

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.57(1H, d, J=16.1Hz), 7.54-7.79(8H, m), 7.96-7.99(2H, m), 12.41(1H, br. s).

【0068】(2-4) 工程(2-3)で得られた化合物 0.25g (1.0mmol) のTHF(5ml) 溶液に、トリエチルアミン 0.19ml (1.3mmol) を加え、-10~-20℃を保ちながらクロロ炭酸イソブチル 0.17ml (1.3mmol) を加え、30分間撹拌した。白濁した反応液に氷冷下塩酸ヒドロキシルアミン 0.35g (5.0mmol) 及びトリエチルアミン 0.70ml (5.0mmol) を加え室温で2日間撹拌した。1N塩酸で酸性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸=15:1:0.1)で精製し、さらに酢酸エチル-エチルエーテルで結晶化することにより、3-ベンゾイルシンナモヒドロキサム酸 0.10g (収率37.4%) を白色結晶として得た。

mp. 157-159℃(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.55(1H, d, J=15.4Hz), 7.51-7.93(10H, m), 9.26(1H, br. s), 10.71(1H, br. s). IR(KBr)cm⁻¹: 3459, 3298, 1670, 1648, 1625, 1521, 1431, 1296, 1058, 978.

【0069】実施例3 4-[4-(N, N-ジメチル)アミノ]ベンゾイルシンナモヒドロキサム酸(表-1: 化合物番号10)の合成

(3-1) 4-ブロモベンズアルデヒド 25.0g (135.1mmol) のトルエン(100ml) 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 2.5g (10mmol) を加え、さらにエチレングリコール 10.06g (162.1mmol) を加え、ディーンズタークで生成する水を除きながら4時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取して除き溶媒を留去した後、減圧下蒸留することにより、2-(4-ブロモフェニル)-1, 3-ジオキソラン 25.83g (収率83.4%) を無色油状液体として得た。

bp. 135-138℃/1mmHg

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.97-4.16(4H, m), 5.77(1H, s), 7.35(2H, d, J=8.1Hz), 7.51(2H, d, J=8.1Hz).

【0070】(3-2) マグネシウム 0.95g (39mmol) のTHF(30ml) 懸濁液に活性化剤としてヨウ素をミクロスパーテル杯加えた。マグネシウム懸濁液を加温しながら、工程(3-1)で得た化合物 7.02g (36mmol) のTHF(10ml) 溶液を注意深く加えた。途中で発泡が始まったら加熱を止めて更に残りを加えた後、室温で2時間撹拌し、黒褐色のグリニャール溶液を調製した。

【0071】4-(N, N-ジメチル)アミノ安息香酸 4.95g (30mmol) のトルエン(100ml) 懸濁液にチオニルクロライド 5.35g (45mmol) を加え、100℃で2時間加熱撹拌した。溶媒を留去した後、過剰のチオニルクロライドをトルエンで2回共沸で除いた残渣にTHF(100ml) およびトルエン(150ml) を加えた。この反応液を-70~-78℃になるように冷却した後、内温が-65~-78℃になるように調整しながら先に調製したグリニャール試薬を滴下した。滴下後、-70~-75℃で1時間撹拌した後に氷冷し、氷冷下から室温まで2時間かけて昇温した。

【0072】飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止した後、5%硫酸水溶液でpH1程度にして、室温で1時間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後に酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製し、4-(N, N-ジメチル)アミノベンゾイルベンズアルデヒド 2.82g (収率37.1%) を黄色ワックス状固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.09(6H, s), 6.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.77(2H, d, J=9Hz), 7.83(2H, d, J=8.1Hz), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 10.11(1H, s).

【0073】(3-3) 工程(3-2)で得た化合物 1.01g (4.00mmol) およびエトキシカルボニルメチル(トリフェニル)ホスフィンイリド 1.81g (5.2mmol) をトルエン(20ml) に懸濁させ、窒素気流下80℃で5時間加熱撹拌した。放冷後、

酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝10：1）で精製して、エチル 4-（N，N-ジメチル）アミノベンゾイルシンナメート 1.03g（収率79.6%）を黄色固体として得た。

mp. 130-131°C

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.3Hz), 3.08 (6H, s), 4.28 (2H, q, J=7.3Hz), 6.52 (1H, d, J=15.1Hz), 6.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.1Hz), 7.70-7.80 (5H, m).

【0074】(3-4) 工程(3-3)で得た化合物 0.97g (3.0mmol) のメタノール (20ml) - 水 (20ml) 懸濁液に水酸化リチウム・1水和物 0.19g (4.5mmol) を加え、40°Cで9時間加温撹拌した。1N塩酸水溶液で酸性にした後、メチルエチルケトンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた固体をメタノール-ジイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥することにより、4-（N，N-ジメチルアミノ）ベンゾイル桂皮酸 0.62g（収率70%）を茶色固体として得た。

mp. 211-215°C(dec.)

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.05 (6H, s), 6.66 (1H, d, J=15Hz), 6.79 (2H, d, J=8Hz), 7.63-7.69 (5H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2582 (br), 1697, 1648, 1605, 1282, 986, 933, 773

【0075】(3-5) 工程(3-4)で得た化合物 0.19g (0.64mmol) のTHF (3ml) 懸濁液にトリエチルアミン 0.093ml (0.66mmol) を加え、更に塩水で冷却しながらクロロ炭酸イソブチル 0.086ml (0.66mmol) を加え氷冷下15分撹拌した。氷冷下塩酸ヒドロキシルアミン 0.23g (3.3mmol) を加え、さらにトリエチルアミン 0.46ml (3.3mmol) を加え、4°C以下で一晩冷蔵庫に放置した後、室温で二日間撹拌した。水

Anal. Calcd. C₁₅H₁₃NO₂ 0.1H₂O C:74.18, H:5.56, N:5.77.

Found C:74.22, H:5.50, N:5.68.

【0078】実施例5 3-〔4-〔N-（2-アミノフェニル）アミノ〕カルボニル〕フェニルプロピオヒドロキサム酸（表1：化合物番号48）の合成

(5-1) テレフタルアルデヒド 15.0g (100mmol) のトルエン (100ml) 懸濁液に、チオニルクロライド 12.0ml (164mmol) を加え、90°Cで1.5時間加熱撹拌した。放冷後、溶媒および過剰のチオニルクロライドを減圧留去して得られた残渣に、ジオキサン (20ml) を加え懸濁させた後、2-ニトロアニリン 13.8g (100mmol) を加え6時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取した後溶媒を留去し、得られた残渣にメタノールとアセト

を加えて反応を停止させた後、メチルエチルケトンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、4-〔4-（N，N-ジメチル）アミノ〕ベンゾイルシンナモヒドロキサム酸 0.10g (48.8%) を淡褐色固体として得た。

mp. amorphous solid.

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.05 (6H, s), 6.58 (1H, d, J=15Hz), 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, d, J=15Hz), 7.64-7.68 (6H, m), 9.11 (1H, br. s), 10.85 (1H, br. s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3258 (br), 1636, 1593, 1541, 1374, 1322, 1289, 1200, 1178, 1147, 929.

【0076】実施例4 4-フェニルシンナモヒドロキサム酸（表1：化合物番号19）の合成

4-フェニル桂皮酸 0.70g (3.12mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液にオキサリルクロライド 0.7ml (8.0mmol) を加え、さらにDMFを1滴滴下した。発泡が止まった後、40°Cで1.5時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後トルエンで共沸し過剰のオキサリルクロライドを除いた後、再度ジクロロメタン (10ml) に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン 1.0g (14.4mmol) のTHF (5ml) 懸濁液に飽和重曹水 (2ml) を加え、10分間放置した。このTHF層を先のジクロロメタン溶液に一気に加えた後に1.5時間激しく撹拌した。

【0077】1N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチル (2回) 及びメチルエチルケトン (1回) で抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、溶媒留去して得た残渣をクロロホルムより結晶化することにより、4-フェニルシンナモヒドロキサム酸 0.57g（収率76.3%）を淡褐色結晶として得た。

mp. 171-173°C

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.52 (1H, d, 15.1Hz), 7.3-7.8 (10H, m), 9.07 (1H, br. s), 10.79 (1H, br. s).

ンを加えることにより析出した固体を濾取、乾燥して、N-（2-ニトロフェニル）-4-ホルミルベンズアミド 15.41g（収率57.0%）を黄色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.43-7.49 (1H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10 (2H, d, J=8.8Hz), 8.15 (2H, d, J=8.8Hz), 10.13 (1H, s), 10.96 (1H, br. s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3357, 1706, 1672, 1607, 1588, 1508, 1341, 1277, 1147, 855.

【0079】(5-2) 工程(5-1)で得た化合物 1.50g (5.50mmol) のトルエン (25ml

1) 懸濁液にエトキシカルボニルメチル(トリフェニル)ホスフィンイリド2.51g(7.21mmol)を加え、窒素気流下80℃で9時間加熱攪拌をした。放冷後、酢酸エチルで反応液を希釈し水、飽和食塩水で洗浄後乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、エチル 3-{4-[N-(2-ニトロフェニル)アミノ]カルボニルフェニル}プロパノエート1.70g(収率90.0%)を黄色固体(シス-トランス1:1混合物)として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26(3H, t, J=3Hz), 1.36(3H, t, J=7.3Hz), 4.19(2H, q, J=7.3Hz), 4.30(2H, q, J=7.3Hz), 6.08(1H, d, J=12.5Hz), 6.55(1H, d, J=15.4Hz), 7.01(1H, d, J=12.5Hz), 7.2-7.3(3H, m), 7.67-7.76(6H, m), 7.97-8.04(4H, m), 8.30(2H, dd, J=6.7, 1.5Hz), 9.01(2H, d, J=7.3, 1.5Hz).

IR(KBr)cm⁻¹: 3374, 1716, 1684, 1640, 1606, 1583, 1498, 1432, 1337, 1254, 1177, 1041, 849.

Anal. Calcd. C₁₈H₂₀N₂O₃·0.1H₂O C: 68.81, H: 6.48, N: 8.91.

Found

C: 69.21, H: 6.45, N: 8.97.

【0081】(5-4) 工程(5-3)で得た化合物0.20g(0.64mmol)のエタノール(10ml)懸濁液に塩酸ヒドロキシルアミン0.4g(5.75mmol)及びナトリウムエトキシド0.4g(5.88mmol)を加え、5時間加熱還流した。水を加え溶解した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルおよびメチルエチルケトンで抽出した。有機層を乾燥後溶媒留去することにより、3-{4-[N-(2-アミノフェニル)アミノカルボニル]フェニル}プロピオンヒドロキサム酸0.11g(収率54%)を淡褐色固体として得た。

mp. amorphous solid

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.89(2H, t, J=7.3Hz), 4.90(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=6.6Hz), 6.96(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.1), 7.33(2H, d, J=8.1Hz), 7.91(2H, d, J=8.1Hz), 9.66(1H, s), 10.23(1H, s), 10.47(1H, br. s).

【0082】薬理試験例1 ヒト卵巣癌由来A2780細胞に対する分化誘導作用試験

アルカリフォスファターゼ(ALP)活性の上昇は、ヒト大腸癌細胞の分化の指標として知られており、例えば酪酸ナトリウムがALP活性を上昇させることが知られている[Youngら; Cancer Res.、45、2976(1985)、Moritaら; Cancer Res.、42、4540(1982)]。そこでALP活性を指標に分化誘導作用の評価を行った。

【0083】(実験方法) 96穴プレートに15000ヶ/wellとなるようにA2780細胞を0.1mlずつまき、翌日培地にて段階希釈した被験薬の溶液を

【0080】(5-3) 工程(5-2)で得た化合物0.70g(2.06mmol)を、THF(25ml)-メタノール(25ml)に懸濁した後、10%パラジウム炭素(0.1g)を触媒として水素添加を行った。反応終了後、触媒をろ過し溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、エチル 3-{4-[N-(2-アミノフェニル)アミノ]カルボニルフェニル}プロパノエート0.46g(収率71.5%)を白色固体として得た。

mp. 94-96℃

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 2.66(2H, t, J=7.3Hz), 2.93(2H, t, J=7.3Hz), 4.05(2H, q, J=7.3Hz), 4.87(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.79(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.17(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(2H, d, J=8.1Hz), 7.91(2H, d, J=8.1Hz), 9.62(1H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3394, 3345, 1723, 1638, 1606, 1524, 1490, 1457, 1299, 1185, 746.

0.1mlずつ添加した。3日間培養後、プレート上の細胞をTBS緩衝液(20mM Tris, 137mM NaCl, pH7.6)で2回洗浄した。ついで、0.6mg/ml p-ニトロフェニルフォスフェイト(9.6% ジエタノールアミン、0.5mM MgCl₂(pH9.6))を0.05mlずつ添加し、室温で30分インキュベートした。3N NaOH溶液0.05mlで反応を停止した後、405nmの吸光度を測定し、ALP活性の上昇を惹起する薬物の最小濃度(ALPmin)を求めた。

(実験結果) 実験結果の代表例を、表-2[表10]に示した。

【0084】

【表10】

表-2: A2780細胞に対する分化誘導作用

供試化合物 ALPmin (μM)

実施例1の化合物	1
実施例2の化合物	3
実施例3の化合物	1
実施例4の化合物	30
実施例5の化合物	10
酪酸ナトリウム	10,000

【0085】

【発明の効果】本発明の新規ヒドロキサム酸誘導体は強い分化誘導作用を有する。従って造血器腫瘍、固形癌、自己免疫疾患および皮膚病の治療・改善薬として有用性が期待される。

フロントページの続き

(72)発明者 山下 俊

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井東圧
化学株式会社内